

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

Requested Patent: FR2641696A2

Title:

USE OF A MIXTURE CONTAINING LACTOFERRIN IN COSMETIC  
ANTI-FREE-RADICAL PREPARATIONS ;

Abstracted Patent: FR2641696 ;

Publication Date: 1990-07-20 ;

Inventor(s): GREFF DANIEL ;

Applicant(s): SEDERMA SA (FR) ;

Application Number: FR19890000638 19890118 ;

Priority Number(s): FR19890000638 19890118; FR19860005183 19860411 ;

IPC Classification: A61K7/48; C07D473/04; C07D473/22; C07K15/14 ;

Equivalents: ;

**ABSTRACT:**

The application for a certificate of addition is submitted as a follow-up to the main patent "Utilisation de la lactoferrine dans des préparations cosmétiques anti-radicaux libres" [Use of lactoferrin in anti-free-radical cosmetic preparations]. The present certificate of addition describes the incorporation of a mixture of lactoferrin, uric acid and 2-thioxanthine in a cosmetic preparation.

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
—  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
—  
PARIS  
—

(11) N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

**2 641 696**

(21) N° d'enregistrement national :

**89 00638**

(51) Int Cl<sup>8</sup> : A 61 K 7/48 // C 07 K 15/14; C 07 D 473/04,  
473/22.

(12)

## DEMANDE DE CERTIFICAT D'ADDITION À UN BREVET D'INVENTION

A2

(22) Date de dépôt : 18 janvier 1989.

(30) Priorité :

(71) Demandeur(s) : SEDERMA SA — FR.

(72) Inventeur(s) : Daniel Greff.

(43) Date de la mise à disposition du public de la  
demande : BOPI « Brevets » n° 29 du 20 juillet 1990.

(60) Références à d'autres documents nationaux appa-  
rentés : 1<sup>re</sup> addition au brevet B6 05183 pris le 11 avril  
1986.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) :

(54) Utilisation d'un mélange renfermant de la lactoferrine dans des préparations cosmétiques anti-radicaux libres.

(57) La demande de certificat d'addition est présentée à la  
suite du brevet principal « Utilisation de la lactoferrine dans  
des préparations cosmétiques anti-radicaux libres ».

Le présent certificat d'addition décrit l'incorporation, dans  
une préparation cosmétique, d'un mélange de lactoferrine,  
d'acide urique et de 2-thioxanthine.

FR 2 641 96 - A2

Le brevet principal cité en référence concerne l'"Utilisation de la lactoferrine dans des préparations cosmétiques anti-radicaux libres". On sait que toutes les cellules aérobies produisent un radical superoxyde à partir de l'oxygène :



En milieu acide, ce radical subit une réaction de dismutation donnant naissance à du peroxyde d'hydrogène :



En présence de fer, le radical superoxyde et le peroxyde d'hydrogène donnent lieu à la réaction de HABER-WEISS qui génère le radical hydroxyle : Fe



Or, ce radical est extrêmement nocif pour l'organisme puisqu'il provoque la peroxydation des acides gras insaturés qui conduit au démantèlement des membranes biologiques et à la formation de mélanges complexes colorés en brun, connus sous le nom de lipofuscine. La peroxydation des lipides est également une des causes majeures des réactions inflammatoires et de la détérioration des tissus. Le radical hydroxyle est aussi responsable de la dépolymérisation de l'acide hyaluronique conduisant à une diminution de sa viscosité en solution et de sa capacité de rétention d'eau. Les radicaux libres présentent également la propriété d'augmenter le nombre de liaisons intracaténaïres dans la molécule de collagène, ce qui conduit à diminuer sa capacité de gonflement. L'altération de ces substances sous l'effet des radicaux libres peut donc être très préjudiciable au maintien de l'élasticité, de la souplesse et du degré d'hydratation de la peau. La lactoferrine possède la propriété de chélater le fer et donc de le rendre indisponible pour catalyser la réaction de HABER-WEISS. De ce fait, elle empêche la formation du radical hydroxyle responsable de la plupart des dégâts causés par les radicaux libres. Selon l'invention précitée, la lactoferrine peut être employée avantageusement en tant qu'anti-radicaux libres dans des préparations cosmétiques. D'autre part, l'acide urique (8-hydroxyxanthine) possède également des propriétés anti-radicaux libres en agissant à différents niveaux : il piège le radical hydroxyle, neutralise l'oxygène singulet et forme des complexes stables avec le fer. L'inventeur a étudié "in vitro" l'action protectrice de différentes substances vis-à-vis des radicaux libres.

Ces essais ont été réalisés sur les membranes de phospholipides insaturés dispersées dans une phase aqueuse contenant du peroxyde d'hydrogène et des ions ferreux ( $\text{Fe}^{2+}$ ). Au cours de ces expériences, l'inventeur a été amené à constater que, de façon tout à fait imprévisible, l'association de lactoferrine, d'acide urique et d'un autre dérivé de la xanthine, la 2-thioxanthine, présentait des propriétés anti-radicalaires, extrêmement élevées, très supérieures à ce que l'étude de chacun de ces trois composés pris individuellement pouvait laisser supposer. Cette forte augmentation d'activité est due à un effet de synergie qui disparaît dès que l'un de ces trois composés est omis. A titre indicatif, il est apparu que l'effet anti-radicaux libres était particulièrement important lorsque les essais étaient réalisés à partir de solutions concentrées renfermant les trois substances mentionnées ci-dessus dans les gammes de concentrations suivantes :

- lactoferrine : 0,2 à 2 %
- acide urique : 0,01 à 0,1 %
- 2-thioxanthine : 0,01 à 0,3 %

Dans ces conditions, l'activité anti-radicaux libres a été observée pour les solutions concentrées ainsi que toutes les dilutions réalisées à partir de celles-ci jusqu'à la concentration de 1 %. Toutefois, les gammes de concentrations indiquées ci-dessus ne sont aucunement limitatives. Des essais ont en effet montré que des activités anti-radicaux libres très importantes pouvaient également être obtenues avec des associations des trois substances précitées, réalisées dans des proportions très différentes que seule l'expérience permet de déterminer. Plus précisément, ces essais ont été réalisés avec des concentrations de chacune des trois substances précitées prises dans une gamme pouvant varier entre 0,0005 et 2 %. Le présent certificat d'addition concerne donc l'incorporation dans des préparations cosmétiques d'un mélange de lactoferrine, d'acide urique et de 2-thioxanthine. Le choix judicieux des proportions respectives des trois composés permet de conférer au produit ainsi obtenu une activité anti-radicaux libres particulièrement élevée. A titre indicatif et de façon non limitative on peut employer ces substances dans les proportions indiquées ci-dessus, la solution concentrée pouvant être utilisée dans une gamme de concentrations variant de 1 à 100 %. Les produits obtenus selon le présent certificat

d'addition peuvent être présentés sous forme de solutions aqueuses, de laits, de crèmes ou de gels. Les principes actifs peuvent également être incorporés à l'intérieur de phases lamellaires lipidiques dispersées du type liposomes. Les produits réalisés selon le présent certificat d'addition peuvent être préconisés dans tous les cas où des radicaux libres sont produits en quantité importante. On peut citer par exemple, et de façon non limitative, le soin des peaux inflammées ou irritées, des peaux soumises à un rayonnement UV trop prolongé (érythème solaire), ainsi que le soin des peaux soumises aux effets nocifs, producteurs de radicaux libres, de la pollution atmosphérique. Mais de tels produits peuvent également être utilisés à titre préventif dans le cadre plus général de la lutte contre le vieillissement de la peau et l'apparition des rides. Des exemples, non limitatifs, selon le présent certificat d'addition, sont donnés ci-dessous.

Soin des peaux irritées :

	Stéarine.....	5,00
	Stéarate de glycérol .....	5,00
20	Huile de lanoline .....	2,50
	Huile de vaseline .....	10,00
	Eau .....	75,98
	Triéthanolamine .....	1,00
	p-hydroxybenzoate de méthyle .....	0,30
25	Lactoferrine .....	0,10
	Acide urique .....	0,07
	2-thioxanthine .....	0,05

Crème anti-stress :

	Polysorbate 60 .....	3,00
30	Stéarate de sorbitan .....	3,00
	Alcool cétylique .....	2,00
	Huile de vaseline .....	15,00
	Eau .....	75,657
	Sorbitol .....	1,00
35	p-hydroxybenzoate de méthyle .....	0,30
	Lactoferrin .....	0,035
	Acide urique .....	0,003
	2-thi xanthine .....	0,005

<u>Lait apaisant après soleil</u>	
	Polysorbate 60 ..... 1,50
	Alcool oléique ..... 0,50
	Cire d'abeille ..... 1,50
5	Myristate d'isopropyle ..... 3,00
	Beurre de Karité ..... 2,00
	Eau ..... 86,15
	Carbopol 940..... 0,20
	Triéthanolamine ..... 0,20
10	Glycérine ..... 4,00
	p-hydroxybenzoate de méthyle ..... 0,30
	Lactoferrine ..... 0,50
	Acide urique ..... 0,05
	2-thioxanthine ..... 0,10
15	<u>Crème antirides :</u>
	Cire d'abeille ..... 4,00
	Alcool cétylique ..... 0,50
	Huile de vaseline ..... 12,00
	Huile de silicone ..... 2,00
20	Eau ..... 67,888
	Borate de soude ..... 0,30
	Glycérine ..... 5,00
	p-hydroxybenzoate de méthyle ..... 0,30
	Lactoferrine ..... 1,00
25	Acide urique ..... 0,004
	2-thioxanthine ..... 0,008
<u>Lait anti-pollution</u>	
	Huile de lanoline ..... 6,00
	Stéarate de glycérol AE ..... 2,00
30	Huile de vaseline ..... 5,00
	Huile de jojoba ..... 2,00
	Eau ..... 81,845
	Carbopol 934 ..... 0,40
	Triéthanolamine ..... 0,40
35	Propylène glycol ..... 2,00
	p-hydroxybenzoate de méthyle ..... 0,30
	Lactoferrine ..... 0,04
	Acide uriqu ..... 0,005
	2-thi xanthine ..... 0,01

## REVENDEICATIONS

1. Composition cosmétique présentant des propriétés anti-radicaux libres selon les revendications 1 et 2 du brevet principal, caractérisée en ce qu'elle contient l'association de lactoferrine, d'acide urique et de 2-thioxanthine.
- 5 2. Composition cosmétique selon la revendication 1 caractérisée en ce que chacun des trois composants peut être introduit à une concentration pouvant varier entre 0,0005 % et 2 %.
3. Composition cosmétique selon les revendications 1 et 2, caractérisée en ce que les trois principes actifs sont  
10 incorporés dans les gammes de concentrations suivantes :
  - lactoferrine 0,2 à 2 %
  - acide urique 0,01 à 0,1 %
  - 2-thioxanthine 0,01 à 0,3 %
4. Composition cosmétique caractérisée en ce qu'elle renferme  
15 un mélange dont la composition correspond à la revendication 3, lequel mélange est introduit à toute concentration comprise entre 1 et 100 %.
5. Composition cosmétique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le mélange de  
20 principes actifs est présenté en solution aqueuse, dans un gel, une lotion, un lait ou une crème.
6. Composition cosmétique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le mélange de principes actifs est encapsulé dans des phases lamellaires  
25 dispersées de type liposomes.
7. Composition cosmétique destinée à la lutte contre le vieillissement de la peau, caractérisée en ce qu'elle renferme une association d trois principes actifs selon l'une quelconque des revendications 1 à 6.
- 30 8. Composition cosmétique destinée à la lutte contre les inflammations ou les érythèmes solaires, caractérisés en ce



qu'elle renferme une association de trois principes actifs selon l'une quelconque des revendications 1 à 6.

- 5 9. Composition cosmétique destinée à prévenir l'apparition de lipofuscine, caractérisée en ce qu'elle renferme une association de trois principes actifs selon l'une quelconque des revendications 1 à 6.
- 10 10. Composition cosmétique destinée à lutter contre les effets nocifs de la pollution, caractérisée en ce qu'elle renferme une association de trois principes actifs selon l'une quelconque des revendications 1 à 6.